

Endometriosis : clinical and experimental aspects

Citation for published version (APA):

Dunselman, G. A. J. (1988). *Endometriosis : clinical and experimental aspects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19880617gd>

Document status and date:

Published: 01/01/1988

DOI:

[10.26481/dis.19880617gd](https://doi.org/10.26481/dis.19880617gd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Chapter 1 offers a short introduction in which a definition of endometriosis is given. In the first part of chapter 2 the literature is reviewed regarding pathogenesis and etiology, classification, epidemiology, symptomatology, diagnosis, management and recurrence. The second part of chapter 2 contains a review of the literature on the relationship between endometriosis and infertility and on the pathophysiological changes in the abdominal cavity as reflected in the peritoneal fluid that take place in patients with endometriosis. The third part of chapter 2 gives a review of the literature on the use of different animal models of endometriosis.

The aim of this thesis is outlined in chapter 3. In the first place changes in the intraabdominal milieu secondary to the presence of endometriosis were documented. Furthermore the influence of peritoneal implants of endometrium on early embryonic development was studied in the rabbit.

Chapter 4 and 5 describe changes in peritoneal fluid volume and its constituents in the presence of endometriosis. Peritoneal fluid was collected at laparoscopy performed in the course of an infertility workup ($N = 40$), for abdominal pain ($N = 9$) and for sterilization ($N = 21$). In chapter 4 it is shown that there is no difference in peritoneal fluid volume and in peritoneal fluid/serum ratios of acute-phase proteins between 25 women with and 45 women without endometriosis. The concentration of the individual proteins in the peritoneal fluid is shown to be predominantly dependent on their molecular weight in both groups. It is concluded that endometriosis does not cause marked intraabdominal inflammatory changes, as far as these might be reflected in changes in intraabdominal protein concentrations.

In chapter 5 parameters of fibrinolysis measured in peritoneal fluid are compared between 25 women with endometriosis and 45 women without the disease. No differences were found between the two groups. It is concluded that changes of the fibrinolytic system do not play a role in endometriosis. In all patients a high concentration of tissue plasminogen activator in peritoneal fluid in comparison to normal blood levels was found, leading to a high concentration of fibrin degradation products in peritoneal fluid. This indicates an active system of intraabdominal fibrinolysis, irrespective of the presence of endometriosis and thus possibly reflecting a normal intraabdominal defense mechanism.

In chapter 6 functional aspects of peritoneal macrophages are studied in 13 women with and 12 women without endometriosis. In women with endometriosis the total number and the concentration of peritoneal cells were significantly higher than in controls, indicating peritoneal irritation by endometrial implants. Peritoneal fluid

macrophages of women with endometriosis showed significantly increased erythrophagocytosis and lower chemiluminescence. This suggests an advanced stage of differentiation of these macrophages. Macrophages in this stage of differentiation possibly interfere with gametes and embryos and thus contribute to endometriosis-associated subfertility.

Chapters 7, 8 and 9 are devoted to experimental aspects.

In chapter 7 the rabbit model of endometriosis that was used to study the influence of endometrial implants on fertility is described. Twelve weeks after implantation of endometrial tissue into the peritoneal cavity of rabbits cystic structures were found in place of the implants. These cysts were macroscopically and histologically consistent with endometriosis. Moreover, no periadnexal adhesions developed. It is concluded that the rabbit model is suitable to study the influence of endometrial implants on fertility.

In chapter 8 and 9 results obtained in the above mentioned experimental model are described. In 25 rabbits with endometrial implants and in 25 rabbits with fat implants the number of corpora lutea, the recovery rate, the fertilization rate and the transport of fertilized ova 24 hours after mating were determined. No differences were found between the two groups, as shown in chapter 8. From the results obtained it is concluded that endometrial implants in the rabbit have no influence on the ovulatory mechanism, the pickup function of the oviduct, the fertilization rate or on the transport of fertilized ova.

In chapter 9 the influence of endometrial implants versus the influence of fat implants on the embryonic cleavage stage 24 h after mating is described. No differences were found between the two groups. Additional culturing of the embryos for 48 hours in a suitable culture medium revealed a further development of the embryos, that did not differ between the two groups studied.

Taking into account the restrictions of a rabbit model of endometriosis it is suggested that the decreased fecundity in mild endometriosis in the human may be caused by disturbances that take place after the early embryonic period. It remains possible that the effects of disturbances in early embryonic development become manifest only after a certain period of time, leading to problems at the time of implantation or in the early postimplantation period.

In chapter 10 an attempt is made to integrate the previous chapters with the existing literature. The possibility that patients with unexplained infertility harbor microscopic foci of endometriosis is supported by findings of the present investigation. The intraabdominal changes detected are not related exclusively to the presence of visible endometriotic implants.

It is emphasized that a cause and effect relationship between endometriosis and infertility cannot be concluded from the available literature. A third mechanism may be responsible for both endometriosis and infertility. Likewise, most reports on peritoneal fluid constituents in endometriosis do not correlate changes in these constituents with the subsequent occurrence of pregnancy. The consequences of these observations with regard to the treatment of endometriosis are shortly discussed.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 bestaat uit een korte inleiding, waarin het ziektebeeld endometriosis wordt gedefinieerd.

In het eerste gedeelte van hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de literatuur betreffende pathogenese en etiologie, classificatie, symptomatologie, diagnose, behandeling en recurrentie. Het tweede gedeelte bespreekt de literatuur betreffende het verband tussen endometriosis en infertiliteit en betreffende de pathofysiologische veranderingen die optreden in de buikholte in de aanwezigheid van endometriosis, zoals weerspiegeld in de peritoneumvloeistof. Het derde gedeelte van hoofdstuk 2 bevat een overzicht van de literatuur betreffende het gebruik van verschillende dier-experimentele modellen van endometriosis.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift wordt uiteengezet in hoofdstuk 3: het in kaart brengen van de veranderingen die plaatsvinden in het intra-abdominale milieu ten gevolge van de aanwezigheid van endometriosis, en het bestuderen van de invloed van endometrium implantaten op de vroegembryonale ontwikkeling in een konijnemodel van endometriosis.

Hoofdstuk 4 en 5 beschrijven veranderingen in peritoneumvloeistofvolume en bestanddelen ervan ten gevolge van de aanwezigheid van endometriosis. Peritoneumvloeistof werd verzameld tijdens laparoscopie. De laparoscopie werd verricht in het kader van een infertiliteitsonderzoek ($N = 40$), voor buikpijn ($N = 9$) of voor sterilisatie ($N = 21$). In hoofdstuk 4 wordt aangetoond dat er geen verschil bestaat in peritoneumvloeistofvolume en in peritoneumvloeistof/serum ratio's van acute-fase eiwitten tussen 25 vrouwen met en 45 vrouwen zonder endometriosis. De concentratie van de verschillende eiwitten in de peritoneumvloeistof wordt voornamelijk bepaald door het molecuulgewicht van de eiwitten in beide groepen. Hieruit wordt geconcludeerd dat endometriosis geen uitgesproken intra-abdominale ontstekingsverschijnselen veroorzaakt, voor zover deze worden weerspiegeld in veranderingen in intra-abdominale eiwitconcentraties.

In hoofdstuk 5 worden parameters van de fibrinolysis, gemeten in de peritoneumvloeistof, vergeleken tussen 25 vrouwen met en 45 vrouwen zonder endometriosis. Er werden geen verschillen aangetoond tussen de twee groepen. Hieruit wordt geconcludeerd dat het fibrinolytische systeem geen rol speelt bij endometriosis. Bij alle patiënten werd een hoge concentratie tissue plasminogen activator in de peritoneumvloeistof gevonden in vergelijking met de waarden die normaal in het perifere bloed worden aangetroffen. Dit had een hoge concentratie fibrine-afbraakproducten in de peritoneumvloeistof tot gevolg. Deze bevindingen wijzen op een actief systeem van intra-abdominale fibrinolysis. Echter dit was onafhankelijk van de aanwezigheid

van endometriosis. Deze actieve fibrinolysis kan beschouwd worden als een fysiologisch intra-abdominaal afweermechanisme.

In hoofdstuk 6 worden functionele aspecten van peritoneale macrofagen bestudeerd bij 13 vrouwen met en 12 vrouwen zonder endometriosis. Bij vrouwen met endometriosis waren het totale aantal en de concentratie van intra-abdominale cellen significant hoger dan bij de controlegroep, wat mogelijk wijst op irritatie van het peritoneum door endometriosis.

De macrofagen in de peritoneumvloeistof van vrouwen met endometriosis vertoonden een significant verhoogde erythrofagocytosis en een significant verlaagde chemiluminescentie. Dit is een aanwijzing voor een gevorderd stadium van differentiatie van deze macrofagen.

Macrofagen in dit stadium van differentiatie kunnen interfereren met gameten en embryo's om bij te dragen aan de verminderde vruchtbaarheid die gezien wordt bij vrouwen met endometriosis.

De hoofdstukken 7, 8 en 9 zijn gewijd aan experimentele aspecten.

In hoofdstuk 7 wordt het konijnmodel van endometriosis beschreven dat werd gebruikt om de invloed van endometriumimplantaten op de fertiliteit te bestuderen. Twaalf weken na implantatie van endometriumweefsel in de buikholte van konijnen werden cystes aangetroffen op de plaats van de implantaten. Deze cystes vertoonden macroscopisch en histologisch overeenkomst met endometriosis. Bovendien ontstonden geen adhesies rond tubae en ovaria. De conclusie luidt dat het konijnmodel een geschikt model is om de invloed van endometriumimplantaten op de fertiliteit te bestuderen.

In hoofdstuk 8 en 9 worden de resultaten beschreven verkregen met behulp van het hierboven genoemde model. Bij 25 konijnen met endometriumimplantaten en bij 25 konijnen met vetimplantaten werden de volgende parameters bepaald: het aantal corpora lutea, het aantal embryo's teruggevonden bij spoelen van de tubae, het bevruchtigingspercentage en het transport van de bevruchte eicellen 24 uur na dekken van het konijn. Er werden geen verschillen gevonden tussen de twee groepen. Hieruit wordt geconcludeerd dat endometriumimplantaten bij het konijn geen invloed hebben op het ovulatiemechanisme, de opvang van de eicel, het aantal eicellen dat bevrucht wordt en op de snelheid van transport van de bevruchte eicellen door de eileiders.

In hoofdstuk 9 wordt de invloed van endometriumimplantaten beschreven versus de invloed van vetimplantaten op het delingsstadium van de embryo's gedurende de eerste 24 uur na dekken van het konijn. Er werden geen verschillen gevonden tussen de twee groepen. Vervolgens werden de embryo's doorgekweekt in een geschikt kweekmedium gedurende 48 uur. Ook hierbij werden geen verschillen tussen de twee groepen aangetoond.

De beperkingen van een konijnmodel van endometriosis in aanmerking genomen kan men veronderstellen dat de verminderde vruchtbaarheid bij endometriosis veroorzaakt wordt door stoornissen die optreden na de vroegembryonale periode. Het blijft mogelijk dat de effecten van stoornissen in de vroegembryonale periode pas

tot uiting komen na enige tijd, aanleiding gevend tot problemen ten tijde van de implantatie of in de periode direct volgend op de implantatie.

In hoofdstuk 10 wordt gepoogd de inhoud van de voorgaande hoofdstukken in de context te plaatsen van de bestaande literatuur. De mogelijkheid dat patiënten met onbegrepen infertiliteit microscopische endometriosis hebben wordt ondersteund door de bevindingen van het hier beschreven onderzoek. De aangetoonde intra-abdominale veranderingen zijn niet uitsluitend gekoppeld aan de aanwezigheid van macroscopische endometriosis.

Benadrukt wordt dat een oorzakelijk verband tussen endometriosis en infertiliteit niet volgt uit de beschikbare literatuur. Een derde mechanisme kan verantwoordelijk zijn voor zowel de endometriosis als de infertiliteit. Een tekortkoming van de geraadpleegde literatuur bleek te zijn dat veranderingen in peritoneumvloeistofsaamenstelling bij patiënten met endometriosis niet worden gecorreleerd aan het optreden van zwangerschappen. De consequenties van deze bevindingen voor de behandeling van endometriosis worden besproken.